

**SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS INDEKS ERITROSIT
PADA KASUS THALASEMIA**

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Meilia Wati
1611304087**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

Systematic Review: Analisis Indeks Eritrosit Pada Kasus Thalasemia

NASKAH PUBLIKASI

Disusun oleh:
MEILIAWATI
1611304087

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : TRI DYAH ASTUTI, S.ST., M.Kes
13 November 2020 17:35:53



Checksum:: SHA-256: 56D8A930125617F63CDBA9776C82A122B3DEB7832FD0371927E537C0BFBB7624 | MD5: 9E1A28402BFE7EDA0E84A614FEE7EB7E

SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS INDEKS ERITROSIT PADA KASUS THALASEMIA¹⁾

Meilia Wati²⁾, Tri Dyah Astuti³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Thalasemia merupakan kelainan bawaan yang bersifat diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Thalasemia terdiri dari 2 jenis berdasarkan letak kerusakan rantai globin, yaitu thalasemia alfa dan beta. Thalasemia menyebabkan angka kematian sebesar 2,68 juta bayi dari 11,3% angka kematian pada bayi di tahun 2016. Penyakit thalasemia dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis thalasemia, meliputi: pemeriksaan indeks eritrosit (MCV, MCH dan MCHC), Hb elektroforesis serta analisis DNA. Pemeriksaan MCV dilakukan untuk mengetahui ukuran sel eritrosit, sedangkan MCH dan MCHC dilakukan untuk mengetahui warna sel eritrosit. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui indeks eritrosit pada pasien thalasemia alfa minor dan mayor, serta thalasemia beta minor dan mayor. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode penelitian sistematik review dengan data sekunder dari hasil pencarian literatur. Sumber literatur yang digunakan dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pencarian sumber literatur pada penelitian ini menggunakan metode *PICO* dengan kata kunci pencarian "*thalassemia α and thalassemia β and major symptom and minor symptom and erythrocytes indices*". **Hasil:** Pemeriksaan indeks eritrosit pada thalasemia alfa dan beta menunjukkan hasil di bawah normal. Hasil pada kelompok thalasemia alfa minor, yaitu: MCV 66,1-74,86 fL, sedangkan kadar MCH dengan nilai rentang 20,7-23,35 pg dan kadar MCHC 31,24-31,7 g/dL. Kelompok thalasemia alfa mayor memiliki hasil MCV 65,35-71,4 fL, sedangkan kadar MCH dengan nilai rentang 18,6-23,6 pg dan kadar MCHC 32,9 g/dL. Kelompok thalasemia beta mayor memiliki nilai rentang MCV 70-77,75 fL, sedangkan pada kelompok beta thalasemia minor memiliki nilai rentang MCV 60,11-68,7 fL. Nilai rentang kadar MCH pada kelompok thalasemia beta mayor yaitu 21-26,11 pg, sedangkan rentang nilai MCH pada kelompok thalasemia beta minor yaitu 18,9-21,5 pg. **Kesimpulan:** Indeks eritrosit pada pasien thalasemia menunjukkan kadar yang berbeda pada tiap jenis thalasemia, serta indeks eritrosit pada pasien thalasemia menunjukkan hasil di bawah normal.

Kata kunci : Thalasemia α , Thalasemia β , Indeks Eritrosit.

Kepustakaan : 38 sumber (2010-2020)

Keterangan :

¹⁾ Judul skripsi

²⁾ Mahasiswa Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

A SYSTEMATIC REVIEW: ERYTHROCYTES INDEX ANALYSIS ON THALASSEMIA CASE¹⁾

Meilia Wati²⁾, Tri Dyah Astuti³⁾

ABSTRACT

Background: Thalassemia is a disease in the form of a congenital disorder, inherited from parents to children. Based on the location of the globin chain damage, this disorder is divided into two types; they are alpha and beta thalassemia. Thalassemia caused a mortality rate of 2.68 million, from 11.3% of the infant mortality rate in 2016. This disease can be identified by conducting laboratory tests to diagnose thalassemia such as erythrocyte index examination (MCV, MCH, and MCHC), Hb electrophoresis, and DNA analysis. MCV examination was performed to determine erythrocyte cell size, while MCH and MCHC were performed to determine erythrocyte cell color.

Aims: This research aims to discover the erythrocytes index on the patient with alpha thalassemia minor and major, and beta thalassemia minor and major.

Method: The study was conducted through a systematic review of secondary data from the references. The sources were selected throughout several inclusive and exclusive criteria. The researcher used the PICO method based on the literature searching with the keyword "thalassemia α and thalassemia β and major symptom and minor symptom and erythrocytes indices."

Results: The erythrocytes index test on alpha and beta thalassemia showed below normal states. On alpha thalassemia minor, it showed MCV 66,1-74,86 fL, while MCH level showed a range of the results at 20,7-23,35 pg with MCHC level was at 31,24-31,7 g/dL. On alpha thalassemia mayor, they had MCV 65,35-71,4 fL, while MCH level showed the range of the results at 18,6-23,6 pg with MCHC level was at 32,9 g/dL. On beta-thalassemia mayor, they had the products range at MCV 70-77,75 fL, while on beta thalassemia minor had MCV 60,11-68,7 fL. The results range on beta major thalassemia was at 21-26,11 pg, and on beta, thalassemia minor was at MCH 18,9-21,5 pg.

Conclusion: Erythrocytes index on the patient with thalassemia shows below normals state with the different results on its every type.

Keywords: Thalassemia α , Thalassemia β , Erythrocytes Index.

References: 38 sources (2010-2020)

Notes :

1) Title

2) Student of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

3) Lecturer at Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Thalasemia adalah penyakit keturunan yang melibatkan penurunan dan kecacatan pada produksi hemoglobin. Thalasemia terdiri dari 2 jenis, yaitu thalasemia alfa (α) dan thalasemia beta (β). Jenis thalasemia tersebut berdasarkan pada letak molekul hemoglobin yang mengalami kerusakan, yaitu rantai alfa atau beta. Adanya kerusakan pada rantai tersebut mengakibatkan keabnormalan pada formasi, ukuran dan bentuk eritrosit. Normalnya manusia memiliki 4 gen alfa globin, 2 diantaranya diturunkan dari orang tua. Apabila 2 gen dari 4 gen rantai globin tersebut rusak, maka anak tersebut mengalami thalasemia alfa. Pada thalasemia beta, kerusakan terjadi pada rantai globin beta (Sandra, 2010). Thalasemia dibagi menjadi thalasemia minor, intermedia dan mayor berdasarkan tingkat keparahan penyakit sekunder pada anemia dengan tanda dan gejala lainnya (Sa.A.Wang & Robert, 2018).

Menurut WHO (2016), lebih dari 8 juta bayi di seluruh dunia setiap tahunnya lahir dengan kelainan bawaan. Kematian bayi 11,3% dari 2,68 juta disebabkan oleh kelainan bawaan. Kelainan bawaan secara fungsi organ seperti thalasemia, kelainan sel sabit, dan hipotiroid sudah bisa dilakukan pengobatan sejak dini (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Pasien thalasemia mayor di Indonesia tahun 2011 sekitar 5.000 pasien dan meningkat di tahun 2017 sebanyak 9.121 pasien yang tersebar di seluruh Indonesia (Puput, 2018).

Penderita thalasemia alfa dideteksi menggunakan pemeriksaan yang spesifik dengan hemoglobin

elektroforesis sebagai *screening* pada bayi. Penderita thalasemia alfa pada anak biasanya tidak memiliki masalah kesehatan yang signifikan, kecuali anemia ringan (Sandra, 2010). Pasien thalasemia mayor perlu dilakukan tindakan transfusi darah yang bertujuan untuk menekan terjadinya hematopoiesis ekstrasemular. Transfusi darah dilakukan pada pasien thalasemia mayor ataupun pada pasien dengan hasil pemeriksaan kadar hemoglobin <7 g/dL setelah 2x pemeriksaan dalam selang waktu >2 minggu. Sebelum dilakukan tindakan transfusi darah, pasien diperlukan untuk melakukan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk pasien thalasemia, yaitu pemeriksaan profil besi, golongan darah dan rhesus, serta darah lengkap. Pemeriksaan darah lengkap yang diperlukan, meliputi: kadar hemoglobin, kadar hematokrit dan indeks eritrosit (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.01.07 Tahun 2018).

Parameter dari pemeriksaan indeks eritrosit terdiri dari: *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC). Pemeriksaan MCV merupakan pemeriksaan yang dapat menunjukkan ukuran dari eritrosit. Pemeriksaan MCH dan MCHC pemeriksaan yang dapat menunjukkan warna eritrosit (Hieronymus & Titah, 2018). Indeks eritrosit merupakan uji *screening* penting untuk mengetahui jenis thalasemia. Nilai MCV pasien thalasemia mayor yaitu 50-60 fL, sedangkan nilai MCH pasien

thalasemia mayor yaitu 12-18 pg (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.01.07 Tahun 2018). Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui indeks eritrosit pada kasus thalasemia.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan yaitu *Systematic review*. *Systematic review* merupakan penelaahan beberapa artikel secara terstruktur dan terencana (Davies & Crombie, 2010). Penelitian ini menggunakan penelusuran literatur dari jurnal elektronik yang ditelusuri menggunakan metode *PICO*. Metode *PICO* terdiri dari *Population*, *Intervention*, *Comparasion* dan *Outcome*. Penelusuran jurnal elektronik didapatkan dari penelusuran di database *Google Scholar*, *DOAJ* dan *PubMed*. Pola kata kunci pencarian literatur sesuai dengan metode *PICO* yaitu "*thalassemia α and thalassemia β and major symptom and minor symptom and erythrocytes indices*".

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil penelusuran dengan metode *PICO* diperoleh 11.749, kemudian dilakukan telaah literatur dan hanya 10 yang sesuai dengan kriteria inklusi, eksklusi, serta relevan dengan tujuan penelitian.

Pembahasan

Thalasemia merupakan penyakit yang bersifat diturunkan. Thalasemia merupakan hemoglobinopati yaitu penyakit yang menyerang hemoglobin. Gen pada hemoglobin yang terlibat dalam penyakit thalasemia merupakan gen

yang memproduksi protein dan disebut globin. Produksi hemoglobin melibatkan dua pasang gen kromosom yang berbeda, serta menghasilkan dua pasang gen dengan protein yang berbeda yaitu alfa dan beta. Apabila globin beta yang mengalami kerusakan, maka disebut dengan thalasemia beta, apabila globin alfa yang mengalami kerusakan, maka disebut dengan thalasemia alfa (Cheryl, 2010).

Thalasemia alfa minor terjadi apabila rantai alfa globin kehilangan satu gen kromosom. Thalasemia alfa mayor ditunjukkan dengan kehilangan dua gen pada rantai alfa globin (Haleh, *et al.*, 2012). Kelompok thalasemia beta minor apabila individu mewarisi satu alel yang bermutasi pada rantai beta globin (Robert, 2019). Penyakit thalasemia beta mayor adalah penyakit yang menyebabkan individu tidak dapat memproduksi sel eritrosit yang sehat, sehingga mereka bergantung pada transfusi darah selama hidupnya (Fazlul, Mahbub & Hossain, 2015).

1. Indeks Eritrosit Pada Kasus Thalasemia Alfa Minor

Thalasemia alfa minor ditandai dengan kehilangan satu gen kromosom dalam rantai alfa globin. Thalasemia alfa minor biasanya tidak bergejala atau asimtomatik. Diagnosis thalasemia alfa minor ditandai dengan gambaran eritrosit mikrositik dengan hasil $MCV < 80$ fL dan $MCH < 27$ pg, serta nilai hemoglobin pada level normal ($HBA_2 < 3,5\%$) (Haleh, *et al.*, 2012). Kelompok thalasemia alfa minor terjadi saat 1 gen alfa globin mengalami mutasi. Mutasi gen alfa

menyebabkan hasil MCV dan MCH mengalami penurunan (Haleh, *et al*, 2012).

Tabel 1. Indeks Eritrosit Pada
Thalasemia Alfa Minor

Penulis/ Tahun	Jenis Thala semia	Kadar Indeks Eritrosit
Haleh, <i>et al.</i> /2012.	Alfa minor	MCV : 74,86 ± 4,15 fL MCH : 23,35 ± 1,1 pg MCHC : 31,34 ± 0,79 g/dL
Orothai T, Nares, Surapon/ 2016.	Alfa minor	MCV : 66,1 fL MCH : 20,7 pg MCHC : 31,7 g/dL

Hasil penelitian indeks eritrosit pada kelompok kasus thalasemia alfa minor berdasarkan Tabel 1. Menunjukkan kadar di bawah normal. Pada Tabel 1. Ditunjukkan nilai rentang hasil MCV 66,1-74,86 fL, sedangkan kadar MCH dengan nilai rentang 20,7-23,35 pg dan kadar MCHC dengan nilai rentang 31,24-31,7 g/dL. Menurut penelitian Haleh, *et al.* (2012) penurunan kadar MCV dan MCH pada thalasemia alfa disebabkan karena mutasi gen pada rantai alfa globin. Penurunan indeks eritrosit pada thalasemia alfa mayor lebih banyak dibandingkan thalasemia alfa minor, karena jumlah gen yang mengalami mutasi berbeda.

Pasien thalasemia alfa memiliki gejala anemia ringan hingga berat, sehingga terjadi penurunan pada hemoglobin dan indeks eritrosit. Hasil pemeriksaan MCV dikatakan bahwa nilai 72 fL merupakan nilai yang sangat sensitif dan spesifik untuk diagnosis thalasemia (Dina, *et al.*, 2016).

2. Indeks Eritrosit Pada Kasus Thalasemia Alfa Mayor

Thalasemia alfa mayor terjadi saat adanya 2 gen alfa globin mengalami delesi atau pengurangan dalam proses sintesis rantai alfa globin (Robert, 2019). Ciri yang ditunjukkan pada thalasemia alfa mayor sebagian besar asimtomatik dengan kadar hemoglobin yang mendekati normal. Gambaran eritrosit yang ditunjukkan pada thalasemia alfa mayor mikrositik, terkadang dijumpai adanya sel target serta adanya peningkatan rasio sintesis α/β (H.Franklin & Jon, 2011).

Tabel 2. Indeks Eritrosit Pada
Thalasemia Alfa Mayor

Penulis/ Tahun	Jenis Thala semia	Kadar Indeks Eritrosit
Dina, <i>et al.</i> /2016.	Alfa mayor	MCV : 71,7 fl MCH : 23,6 pg MCHC : 32,9 g/dL
Rusul, <i>et al.</i> /2018.	Alfa mayor	MCV : 65,35 ± 1,30 fL MCH : 18,6 ± 0,61 pg

Hasil indeks eritrosit kelompok thalasemia alfa mayor berdasarkan Tabel 2. Menunjukkan kadar di bawah normal. Pada Tabel 2. Ditunjukkan nilai rentang hasil MCV 65,35-71,4 fL, sedangkan kadar MCH dengan nilai rentang 18,6-23,6 pg dan kadar MCHC dengan nilai 32,9 g/dL. Indeks eritrosit pada thalasemia alfa mayor sama dengan kelompok thalasemia alfa minor yang menunjukkan kadar di bawah rentang normal.

Penurunan kadar indeks eritrosit pada thalasemia alfa mayor dikarenakan adanya mutasi gen alfa yang terjadi selama proses sintesis

rantai alfa globin. Kadar indeks eritrosit pada kelompok thalasemia alfa mayor lebih rendah daripada kelompok thalasemia alfa minor, karena jumlah gen yang mengalami mutasi selama proses sintesis alfa globin lebih banyak (Haleh, *et al*, 2012).

3. Indeks Eritrosit Pada Kasus Thalasemia Beta Minor

Thalasemia beta minor atau disebut thalasemia beta heterozigot (β^+ atau β^0). Thalasemia beta minor asimtomatik dengan morfologi eritrosit yang menunjukkan mikrositik hipokromik (Samuel, 2010). Gambaran eritrosit yang ditunjukkan yaitu mikrositosis, selain itu pada apusan juga terdapat bintik-bintik sel eritrosit serta sel target (H.Franklin & Jon, 2011).

Tabel 3. Indeks Eritrosit Pada Thalasemia Beta Minor

Penulis/ Tahun	Jenis Thala semia	Kadar Indeks Eritrosit
Aysel, et al./2014.	Beta minor	MCV : 60,11 ± 3,49 fL MCH : 18,9 ± 1,37
Mostafa, Seyed & Shahram /2016.	Beta minor	MCV : 62,20 fL MCH : 20,3 pg MCHC : 32,64 g/dL
Kaveh, et al./2018.	Beta minor	MCV : 68,7 fL MCH : 21,5 pg
Naheed and Maryam/ 2012.	Beta minor	MCV : 64,552 fL MCH : 19,602 pg

Berdasarkan Tabel 3. Indeks eritrosit pada thalasemia beta minor menunjukkan hasil di bawah normal. Pada kelompok thalasemia beta minor memiliki nilai rentang MCV 60,11-68,7 fL. Nilai rentang kadar MCH pada kelompok thalasemia beta minor yaitu 18,9-21,5 pg, sedangkan kadar MCHC menunjukkan nilai 32,64 g/dL.

Nilai indeks eritrosit yang menurun sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aysel, *et al* (2014), pada hasil pemeriksaan MCV, MCH serta jumlah eritrosit kelompok thalasemia beta minor lebih rendah dibandingkan dengan kelompok anemia defisiensi besi. Hal ini dikarenakan adanya kenaikan jumlah eritrosit pada kelompok anemia defisiensi besi yang berhubungan dengan eritrositosis. Jumlah sel darah merah pada kelompok anemia defisiensi besi akan meningkat saat permulaan terapi besi dan akan menurun pada akhir terapi.

Penurunan indeks eritrosit akibat dari proses eritopoiesis yang tidak efektif, sehingga nilai MCV dan MCH mengalami penurunan (Robert, 2019). Kelompok thalasemia beta minor menunjukkan mikrositosis dengan kisaran nilai MCV 75-80 fL. Beberapa dapat mengalami peningkatan kadar bilirubin non-konjugasi yang menunjukkan adanya peningkatan kerusakan sel eritroid akibat proses eritopoiesis yang tidak efektif (H.Franklin & Jon, 2011).

4. Indeks Eritrosit Pada Kasus Thalasemia Beta Mayor

Thalasemia beta terjadi kerusakan di rantai beta globin, hal ini mempengaruhi jumlah beta globin yang dihasilkan. Kekurangan

produksi beta globin, menyebabkan kekurangan jumlah hemoglobin pada tiap sel eritrosit. Kekurangan hemoglobin ini menyebabkan rata-rata konsentrasi hemoglobin dan kadar MCV menurun. Proses produksi sel darah merah terganggu karena kerusakan prekursor eritoid intrameduler atau akibat dari proses eritopoesis yang tidak efektif. Hal ini menyebabkan masa hidup sel eritrosit yang bersirkulasi menjadi menurun (H.Franklin & Jon, 2011).

Tabel 4. Indeks Eritrosit Pada Thalasemia Beta Mayor

Penulis/ Tahun	Jenis Thala semia	Kadar Indeks Eritrosit
Md. Fazlul K., Ismail, Mahbub H., Hossain/ 2015.	Beta mayor	MCV : $70 \pm 9,5$ fL MCH : $23,8 \pm 3,8$ pg MCHC : $34,1 \pm 2,8$ g/dL
Orothai T, Nares, Surapon/ 2016.	Beta mayor	MCV : 70,7 fL MCH : 21 pg MCHC : 30,5 g/dL
Dildar, et al./2018.	Beta mayor	MCV : $77,75 \pm 4,96$ fL MCH : $25,07 \pm 2,35$ pg MCHC : $32,27 \pm 1,27$ g/dL
Rusul, et al./2018.	Beta mayor	MCV : $70,25 \pm 1,04$ fL MCH : $26,11 \pm 0,53$ pg

Hasil penelitian indeks eritrosit kelompok thalasemia beta mayor ditunjukkan pada Tabel 4. Hasil menunjukkan di bawah rentang

normal. Nilai MCV kelompok thalasemia beta mayor yaitu, 77,75-70 fL, nilai MCH 21-25,07 pg serta nilai MCHC 30,5-34,1 g/dL. Penurunan nilai MCV dan MCH pada thalasemia beta mayor akibat dari mutasi gen pada rantai globin. Proses sintesis globin menjadi tidak efektif, sehingga mengakibatkan penurunan produksi hemoglobin yang diikuti dengan penurunan nilai MCV (H.Franklin & Jon, 2011).

Kelompok thalasemia beta mayor pada hasil MCV dan MCH menunjukkan kadar di bawah normal. Penurunan indeks eritrosit merupakan indikator yang signifikan adanya keabnormalan eritrosit pada pasien thalasemia. Pemeriksaan MCV dan MCH berfungsi sebagai pemeriksaan *screening* pada mayoritas kasus thalasemia (Orothai & Nares, 2016), Pemeriksaan MCV dan MCH mampu memberikan sensitivitas yang lebih baik daripada hanya melakukan pemeriksaan MCV saja atau MCH.

SIMPULAN

Thalasemia adalah penyakit yang diturunkan dan menyebabkan terjadinya gangguan pada sintesis hemoglobin. Thalasemia dibagi menjadi 2 berdasarkan letak kerusakan rantai globin, yaitu thalasemia alfa dan beta. Nilai indeks eritrosit yang ditunjukkan pada tiap jenis thalasemia memiliki hasil yang bervariasi, namun semua menunjukkan nilai di bawah rentang normal. Kelompok thalasemia mayor lebih banyak mengalami penurunan karena jumlah mutasi gen yang terjadi lebih banyak dibandingkan kelompok thalasemia minor. Penurunan indeks eritrosit terjadi akibat mutasi gen yang terjadi pada proses sintesis

globin dan akibat dari proses eritropoeisis yang tidak efektif.

SARAN

Selanjutnya untuk penelitian berikutnya memerlukan penambahan data pada variasi indeks eritrosit (MCV, MCH dan MCHC) yang dilakukan pada setiap jenis thalasemia. Penelitian berikutnya juga memerlukan penambahan informasi mengenai responden penelitian yang lebih terperinci, seperti: jumlah responden, jenis kelamin, umur, jenis thalasemia dan lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Afshan, Naheed & Maryam,H. (2012). Diagnostic Significance of MCV, MCH, and NESTROFT in Thalassemia Minor Individuals. *Jinah Univesity for Women*, 3(2), 24-27.
- Akhavan, Haleh Niaki, *et al.* (2012). Hematologic Features of Alpha Thalassemia Carriers. *IJMCM*, 1(3), 162-167.
- Bunn, H.Franklin & Jon,C.Aster. (2011). *Pathophysiology of Blood Disorders*. United States: The McGraw-Hill Companies.
- Davies & Crombie. (2010). Dalam Hariyati, Tutik.S. (2010). Mengenal Sistematis Review Theory dan Studi Kasus. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 13(2), 124-132.
- Galanello, Renzo & Antonio Cao. (2011). Alpha-Thalassemia. *Genetest Review*, 13(2), 83-88.
- Garrison, Cheryl. (2010). *The Iron Disorders Institute Guide To Anemia* (2nd ed.). USA: Sourcebook.
- Jr, Robert.T.M. (2019). *Anemia In The Young and Old*. USA: Springer.
- Judd, Sandra.J. 2010. *Blood and Circulatory Disorders Sourcebook* (3rd Ed). United States: Omnigraphics.
- Juniman, Puput.T. (18 September 2020). Darurat Penyebaran Thalassemia di Indonesia. Diambil dari CNN Indonesia: <https://www.cnnindonesia.com/gaya-hidup/20180508093053-255-296481/darurat-penyebaran-thalassemia-di-indonesia>. Diakses tanggal 18 September 2020.
- Karim, Fazlul. Ismail. Mahbub,H. Hossain,U.S. (2015). Hematological and Biochemical Status of Beta Thalassemia Major Patients in Bangladesh: A Comparative Analysis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 10(1), 7-12.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. No HK.01.07/MENKES/1/2018. Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalasemia. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Muktiarti, Dina. Pustika,A.W. Ita,M.N. Iswari,S. (2016). Thalassemia Alfa Mayor dengan Mutasi Non-Delesi Heterozigot Ganda. *Sari Pediatri*, 8(3), 244-250.
- Prasetya, Hieronymus Rayi & Titah.D.R. (2018). Gambaran Indeks Eritrosit Pada Anak Jalanan di Kota Yogyakarta. *Journal of Health*, 6(1), 12-15.

- Ravanbakhsh, Mostafa. Seyed, A.M. Shahram, Z. (2016). Diagnostic Reliability Check of Red Cell Indices in Differentiating Iron Deficiency Anemia (IDA) from Beta Thalassemia Minor (BTT). *Hormozgan Medical Journal*, 20(3), 151-156.
- Sembiring, Samuel P.K. (2010). *Thalassemia*. Medan: MorphostLab E-BookPress.
- Tangvarasittichai, Orotai. Nares, P. Surapon, T. (2016). Using Red Cell Indices and Reticulocyte Parameters for Carrier Screening of Various Thalassemia Syndromes. *Ind J Clin Biochem*.
- Tari, Kaveh. Shayan, A. Mahnoosh, A. Fatemeh, K. Farshid, K. Amir, A. (2018). Evaluation of The Sensitivity and Specificity of MCH and MCV for Screening of Beta Thalassemia Minor. *International Journal of BioMedicine and Public Health*, 1(4), 184-187.
- Vehapoglu, Aysel et al. (2014). Clinical Study Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia. *Hindawi Publishing Corporation*, 2(1), 2-8.
- Vichinsky, Elliot P. (2013). Clinical Manifestations of α -Thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*.
- Wang, Sa A & Robert P.H. 2018. *Diagnosis of Blood and Bone Marrow Disorders*. USA: Springer.
- World Health Organization. (2016). Dalam Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin: Kelainan Bawaan. (2018). Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.